Aus dem Institut für Hygiene der Universität Düsseldorf und dem Medizinischen Institut für Lufthygiene und Silikoseforschung an der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Werner Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie

Leitung: Professor Dr. med. Werner Hilscher

Vergleichende histologische und autoradiographische Untersuchungen quarzinduzierter Abdominalläsionen bei nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Frederich Maiorovici

1982

THE LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF ILLINOIS

Aus dem Institut für Hygiene der Universität Düsseldorf und dem Medizinischen Institut für Lufthygiene und Silikoseforschung an der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Werner Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie

Leitung: Professor Dr. med. Werner Hilscher

Vergleichende histologische und autoradiographische Untersuchungen quarzinduzierter Abdominalläsionen bei nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Frederich Maiorovici

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr.med. Brüster

Referent
gez.: Prof.Dr.med. Hilscher

Korreferent
gez.: Prof.Dr.med. Seemayer

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

Einleitung	1
Material und Methoden	4
Ergebnisse	6
Diskussion	9
Zusammenfassung	12
Literatur	14
Figuren 1-3	16
Tabellen 1-16	22

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0135

Einleitung

Neben der Aggressivität quarzhaltiger Stäube kommt der lokalen und generellen Reaktion des Organismus für die Entstehung quarzinduzierter Läsionen eine entscheidende Bedeutung zu. Das konnten unter anderem Gater und Coautoren (1977) bei "keimfreien" Ratten nachweisen, die unter besonderen keimfreien Bedingungen im Isolator aufgezogen worden waren. Abweichend von konventionell gehaltenen Ratten konnte nach Quarzverabreichung eine Verzögerung in der Bildung quarzinduzierter bzw. quarztypischer Areale beobachtet werden. Unter quarzinduzierten bzw. quarztypischen Arealen versteht man kleinere und größere, häufig miteinander konfluierte Bezirke, die nach intraperitonealer oder intratrachealer Injektion in den regionären Lymphknoten auftreten und sich aus Makrophagen (Monozyten plus ortsständige Makrophagen) und Fibrozyten (Fibrozyten plus Fibroblasten, d.h. fibrozytären Zellelementen) zusammensetzen sowie retikuläre und kollagene Fasern enthalten (Hilscher, 1979; Hilscher und Schlipköter, 1972; Klosterkötter und Coautoren, 1958; Schlipköter und Coautoren, 197o; Sorowka und Coautoren, 1975; Weber und Coautoren, 1973). Wie Gater und Coautoren hervorhoben, handelte es sich bei ihren Untersuchungen um Kurzzeitversuche (Versuchsdauer 1, 2, 4 und 8 d). Sie räumten ein, daß möglicherweise bei längerer Versuchsdauer die anhand der Ausdehnung der quarztypischen Areale quantifizierbare Quarzwirkung in der gleichen Größenordnung liegen könnte wie bei konventionell gehaltenen Tieren.

Die im Kurzzeitversuch beobachteten Verzögerungen führten die Autoren darauf zurück, daß das bei keimfreien Ratten unterentwickelte lymphatische System träger reagiert als bei konventionell gehaltenen Tieren. Wie Messungen der Lymphknotengröße ergeben hatten, wiesen die Lymphknoten der keimfreien Ratten nur ein Viertel des Volumens auf wie die entsprechenden Lymphknoten von konventionell gehaltenen Ratten.

Ein weiteres Indiz dafür, daß die spezielle Reaktionsweise des Organismus auf die Applikation eines quarzhaltigen Staubes eine bedeutende Rolle für die Ausprägung der Silikose spielt, erbrachten die von Zaidi und Coautoren durchgeführten vergleichenden Untersuchungen an nu/nu-Mäusen und weißen Kontrollmäusen vom Stamm Balb/c. Die nu/nu-Mäuse sind durch Haarlosigkeit und Aplasie (Nichtausbildung) des Thymus gekennzeichnet. Durch die Aplasie des Thymus bedingt, besteht ein Mangel an T-Lymphozyten.

Zaidi und Coautoren (1979) konnten nun nachweisen, daß intraperitoneal verabfolgter Quarz in den Lymphknoten von thymusaplastischen nu/nu-Mäusen des Stammes Balb/c eine ausgedehntere fibrogene Reaktion hervorruft und daß diese Reaktion rascher abläuft als in weißen Kontrollmäusen des gleichen Stammes. In ihrer Zusammenfassung schreiben die Autoren: "Vierzig thymusaplastische nu/nu-Mäuse und 4o Kontrollmäuse vom Stamm Balb/c erhielten eine einmalige i.p. Injektion von Dörentruper Quarzmehl DQ 12. Die in je 8 Gruppen zu je 5 Tieren zusammengefaßten nu/nu-Mäuse und Kontrollmäuse wurden nach o.5, 1, 2, 7, 14, 21, 28 und 42 d getötet, nach-

dem sie 1 h vorher eine einmalige i.p. Gabe von ^{3}H-Thymidin erhalten hatten. Es wurden bestimmt:

1. die Größe der Gesamtlymphknotenfläche sowie die Ausdehnung der quarzinduzierten bzw. quarztypischen Areale der peritonealer und mediastinalen Lymphknoten,
2. die Relation zwischen monozytären und fibrozytären Zellelementen in den quarztypischen Arealen,
3. der ^{3}H-Markierungsindex der monozytären und fibrozytären Zellelemente in den quarztypischen Arealen.

Anhand der gewonnenen Daten wurde der Nachweis erbracht, daß die Quarzreaktion in den Lymphknoten der nu/nu-Mäuse rascher abläuft und ausgedehnter ist als bei den Kontrollmäusen."

Um festzustellen, ob analog zu den Unterschieden in den Lymphknoten der nu/nu-Mäuse und Kontrollmäuse auch in den durch die Quarzverabfolgung aufgetretenen primären Abdominalläsionen faßbare Divergenzen auftreten, wurden die in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen durchgeführt. Bestimmt wurden in den Abdominalläsionen der prozentuale Anteil der Mikrophagen (segmentkernige neutrophile Granulozyten), der Makrophagen (Monozyten und ortsständige Makrophagen), der Omentumzellen (Mesothelzellen u.a.), der Fibrozyten (Fibrozyten plus Fibroblasten, d.h. der fibrozytären Zellelemente) und der lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl sowie der ^{3}H-Markierungsindex der aufgeführten Zelltypen.

Material und Methoden

Als Versuchstiere dienten 4o Kontrollmäuse und 4o nu/nu-Mäuse vom Stamm Balb/c. Die Tiere beider Versuchsreihen wurden zu je 8 Gruppen, bestehend aus je 5 Mäusen, zusammengefaßt, die eine einmalige intraperitoneale Gabe von o.25 ml einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung mit 1o mg Dörentruper Quarzmehl DQ 12 erhielten.

Für den Fall, daß Tiere zugrunde gehen sollten, stand pro Gruppe eine "Reservemaus" zur Verfügung, um die Größe der Versuchsgruppe von 5 Tieren zu gewährleisten.

In der vorliegenden Arbeit wurden auch die "Reservemäuse" - in den Tabellen gekennzeichnet durch $^{+}$ - in die Auswertungen mit einbezogen.

Nach o.5, 1, 2, 7, 14, 21, 28 und 42 d Versuchsdauer wurden die Tiere getötet, nachdem ihnen 1 h vorher ^{3}H-Thymidin (Dosis 2 µC/g Kg; Methyl-^{3}H; spez. Akt. 5ooo mC/mM; Radiochemical Amersham, Buckinghamshire, England) intraperitoneal injiziert worden war. Die vor allem im Bereich des großen Netzes in Form kleiner grauweißer Knötchen gelegenen Abdominalläsionen sowie die peritonealen und mediastinalen Lymphknoten wurden in Bouinscher Lösung fixiert, in Paraplast eingebettet und 5 µm dick geschnitten. Es wurden sowohl histologische, mit Hämalaun-Eosin gefärbte Schnitte

als auch Autoradiogramme (K-2 Emulsion, Ilford, Essex, Expositionsdauer 21 d) hergestellt, deren Färbung mit Hämalaun durch die Emulsion erfolgte.

In den Abdominalläsionen wurden folgende Parameter bestimmt:

(1) der Promillesatz bzw. Prozentsatz der Mikrophagen (segmentkernige neutrophile Granulozyten), der Makrophagen (Monozyten plus ortsständige Makrophagen), der Omentumzellen (Mesothelzellen u.a.), der Fibrozyten (Fibrozyten plus Fibroblasten, d.h. der fibrozytären Zellelemente) und der lymphoiden Zellen an der Gesamtzahl,

(2) der Promillesatz bzw. Prozentsatz der ^{3}H-markierten Makrophagen, Omentumzellen und der Fibrozyten. Der nach i.p. Applikation von ^{3}H-Thymidin in den Autoradiogrammen nachweisbare prozentuale Anteil ^{3}H-markierter Zellen einer Zellpopulation ist ein Ausdruck für deren Proliferationsaktivität. Da pro Maus je 1ooo Zellen ausgezählt wurden, ist die Anzahl der einzelnen Zellkategorien gleich ihrem Promillesatz an der Gesamtzellzahl.
In den Tabellen und Figuren werden die unter Ziffer (1) unterstrichenen, z.T. zwei und mehr Zellgruppen zusammenfassenden Bezeichnungen benutzt.

Über den Ablauf und die Ausdehnung der quarzbedingten Reaktion in den Lymphknoten der Versuchstiere wurde bereits von Zaidi und Coautoren 1979 berichtet (siehe Einleitung).

Ergebnisse

II Bestimmungen des prozentualen Anteils der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzahl der Zellen in den Abdominalläsionen

Aus den Tabellen 1 - 16 sind die Ergebnisse der Auszählungen zu ersehen. Die Tabellen sind alle nach dem gleichen Prinzip aufgebaut:
Spalte 1 gibt den Tötungstag nach der Quarzgabe an und informiert damit über die Versuchsdauer, die Spalten 2, 3, 4 5 und 6 geben den Promillesatz der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl in den Abdominalläsionen an, wobei bei den Makrophagen Omentumzellen und Fibrozyten noch untergliedert wird in die Sparten a, welche den Promillesatz an ^{3}H-markierten Zellen wiedergeben und in die Sparten b, welche den Promillesatz an unmarkierten Zellen enthalten.

Die Daten in den Tabellen 1 - 16 dienten für die Erstellung der graphischen Wiedergaben in den Figuren 1 - 3.

Fig. 1 zeigt den zeitlichen Verlauf der Promillesätze von Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen in den Abdominalläsionen der nu/nu-Mäuse und Kontrollmäuse in Form von Säulen während der Versuchsdauer. In den Säulen sind die Anteile der einzelnen Zellkategorien an der Gesamtzellzahl enthalten bzw. zusammengefaßt.

Die jeweils ersten, dunkler getönten Säulen geben die Werte der nu/nu-Mäuse an, die jeweils zweiten, heller getönten Säulen die Werte für die Kontrollmäuse. Aus dem Verlauf der Promillesätze kann entnommen werden, daß

(1) die Mikrophagen zunächst prozentual am stärksten vertreten sind und dann allmählich bis zum 7. Versuchstag abnehmen,
(2) die Makrophagen zunächst prozentual am zweitstärksten vertreten sind um dann - nach einer vorübergehenden Zunahme nach dem 1. Versuchstag - allmählich abzunehmen,
(3) sowohl die Omentumzellen, als auch die Fibrozyten allmählich zunehmen,
(4) die lymphoiden Zellen allmählich zunehmen,
(5) sich die Werte der Promillesätze der einander entsprechenden Zellkategorien von nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen nicht bzw. nur unwesentlich voneinander unterscheiden.

Fig. 2 gibt den zeitlichen Verlauf der Prozentsätze der o.g. Zellkategorien an der Gesamtzellzahl der Abdominalläsionen getrennt für die einzelnen Zellkategorien in Form von Säulen wieder. Aus dem zeitlichen Verlauf der Promillesätze bzw. der prozentualen Anteile der einzelnen Zellkategorien kann abgelesen werden, daß

(1) der prozentuale Anteil der Mikrophagen bis zum 7. Versuchstag stark abnimmt,
(2) der prozentuale Anteil der Makrophagen nach 1 Tag Manifestationszeit den höchsten Wert erreicht, bis zum 21. Versuchstag abfällt und dann während der restlichen Versuchszeit annähernd in der gleichen Größenordnung liegt,

(3) der prozentuale Anteil der Omentumzellen bis zum 7. Versuchstag allmählich zunimmt, um dann in der gleichen Größenordnung zu bleiben,

(4) der prozentuale Anteil der Fibrozyten allmählich und stetig zunimmt,

(5) der prozentuale Anteil der lymphoiden Zellen allmählich zunimmt,

(6) zwischen den Werten für die einander entsprechenden Zellkategorien bei nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen kein wesentlicher Unterschied besteht.

Fig. 3 gibt den zeitlichen Verlauf der Prozentsätze der durch ^{3}H-Thymidin markierten Makrophagen, Omentumzellen und Fibrozyten während der Versuchsdauer und damit ihre Proliferationsaktivität an. Diese drei Zellkategorien spielen bei der Entstehung der Fibrose in den Abdominalläsionen die entscheidende Rolle. Aus den erstellten Kurven geht hervor, daß

(1) die Werte für die zunächst am stärksten vertretenen Makrophagen nach einem ersten Anstieg am 1. Versuchstag allmählich abnehmen, die Werte für die Omentumzellen und Fibrozyten dagegen allmählich zunehmen,

(2) zwischen den Kurvenverläufen der einander entsprechenden Zellkategorien bei nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen kein Unterschied besteht.

Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage, ob sich die nach intraperitonealer Applikation von Quarz bildenden Abdominalläsionen von nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen unterscheiden. Dieser Gedanke lag nahe, nachdem Zaidi und Coautoren (1979) zeigen konnten, daß sich die als "Sekundäralterationen" gedeuteten quarzinduzierten Gewebsveränderungen in den regionären Lymphknoten der nu/nu-Mäuse von den entsprechenden Gewebsveränderungen der Kontrollmäuse unterscheiden: Die quarzbedingte Reaktion läuft bei den nu/nu-Mäusen rascher ab und ist ausgedehnter als bei den Kontrollmäusen.

Entgegen den Erwartungen fand sich aber bei der Auswertung der quarzinduzierten "primären" Abdominalläsionen von nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen kein Unterschied. Bei beiden Versuchsgruppen konnte nachgewiesen werden, daß

(1) die Mikrophagen zunächst prozentual am stärksten vertreten sind und dann allmählich bis zum 7. Versuchstag abnehmen,
(2) die Makrophagen zunächst prozentual am zweitstärksten vertreten sind, um dann - nach einer vorübergehenden Zunahme nach dem 1. Versuchstag - allmählich abzunehmen,
(3) sowohl die Omentumzellen als auch die Fibrozyten zunehmen,
(4) die lymphoiden Zellen allmählich zunehmen,
(5) die Markierungs-Indices der Makrophagen am höchsten liegen und die der Fibrozyten am niedrigsten,
(6) sich nu/nu-Mäuse und Kontrollmäuse in ihren Werten nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Während sich also in den "primären" Abdominalläsionen der nu/nu-Mäuse und der Kontrollmäuse keine Unterschiede im prozentualen Anteil der verschiedenen Zelltypen nachweisen lassen, treten in den "sekundären" Lymphknotenläsionen z.T. signifikante Unterschiede im prozentualen Anteil von monozytären und fibrozytären Zellelementen auf.

Außerdem zeigen die "sekundären" Läsionen in den Lymphknoten der nu/nu-Mäuse eine größere Ausdehnung. Die Ausdehnung der "primären" Abdominalläsionen konnte quantitativ nicht erfaßt werden. Ein offensichtlicher Unterschied zwischen nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen konnte aber weder makroskopisch noch mikroskopisch beobachtet werden.

Nu/nu-Mäuse und Kontrollmäuse weisen mithin am Ort der ersten Auseinandersetzung zwischen eingebrachter Fremdsubstanz und dem Organismus, dem "Primäraffekt", keine wesentlichen Unterschiede in der entzündlichen zellulären Reaktion auf, im Bereich der regionären Lymphknoten dagegen sehr deutliche Divergenzen. Dies ist möglicherweise ein Indiz für eine Umstellung der Reaktionslage des betroffenen Makroorganismus Maus zwischen Ausbildung des "Primäraffektes" und Ausbildung der "sekundären Läsionen", d.h. der quarzinduzierten Areale in den Lymphknoten. Allerdings muß in weiteren Untersuchungen geprüft werden, ob die Menge des in die Lymphknoten transportierten Quarzes bei nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen gleich ist. Divergenzen im Transport der Quarzpartikel, bedingt eventuell

(1) durch eine unterschiedliche Anzahl zur Verfügung stehender transportfähiger Makrophagen,
(2) durch eine unterschiedliche Phagozytosefähigkeit der vorhandenen Makrophagen,
(3) durch ein unterschiedliches Penetrationsvermögen der quarzhaltigen Makrophagen in das Lymphsystem,
(4) durch ein unterschiedliches, möglicherweise strukturbedingtes Verhalten des zum Abtransport zur Verfügung stehenden Lymphsystems, müßten ausgeschlossen werden.

Als weitere Ursache für fehlende Unterschiede im Gewebsmuster der Primärläsionen von nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen kommt ein besonderer, für die Maus charakteristischer Reaktionsablauf gegenüber applizierten Fremdsubstanzen im Omentum- bzw. Abdominalbereich in Betracht. Wie Dolgner und Coautoren (1965) nachweisen konnten, wird eine durch Quarz im Omentumbereich der Maus induzierte Fibrose durch PVNO nicht zurückgebildet, wie dies beim Meerschweinchen und bei der Ratte der Fall ist. Inerte Substanzen sollen ebenfalls eine Fibrose im Omentumbereich der Maus induzieren können (Schlipköter, 198o). Das ist ein Indiz für eine bei der Maus gegenüber Meerschweinchen und Ratte modifizierte Reaktionsbereitschaft des zellulären und möglicherweise auch des humoralen Abwehrapparates im Omentum-bzw. Abdominalbereich.

Zusammenfassung

4o nu/nu-Mäuse und 4o Kontrollmäuse vom Stamm Balb/c, bestehend aus 8 Gruppen zu je 5 Mäusen, wurden o.5, 1, 2, 7, 14, 21, 28 und 42 d nach i.p. Gabe von Quarz getötet.

Die dem Abdominalbereich zugehörigen regionären portalen und mediastinalen Lymphknoten waren in einem ersten Untersuchungsprozeß von Zaidi und Coautoren (1979) quantitativ ausgewertet worden. Es konnte gezeigt werden, daß die Quarzreaktion in den Lymphknoten der nu/nu-Mäuse rascher abläuft und ausgedehnter ist als bei den Kontrollmäusen.

Um festzustellen, ob analog zu den Unterschieden in den Lymphknoten der nu/nu-Mäuse und Kontrollmäuse auch in den durch die Quarzverabfolgung aufgetretenen "primären" Abdominalläsionen faßbare Divergenzen auftreten, wurde der Promillesatz bzw. Prozentsatz der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl in den Abdominalläsionen bestimmt.

Aus dem Verlauf der Promillesätze bzw. Prozentsätze bei beiden Versuchsgruppen konnte entnommen werden, daß

(1) die Mikrophagen, die zunächst prozentual am stärksten vertreten sind, allmählich bis zum 7. Versuchstag stark abnehmen,
(2) die Makrophagen, deren prozentualer Anteil nach 1 Tag Manifestationszeit den höchsten Wert erreicht haben, allmählich während der restlichen Versuchszeit abnehmen,

(3) sowohl die Omentumzellen als auch die Fibrozyten und die lymphoiden Zellen allmählich zunehmen,

(4) die Markierungs-Indices der Makrophagen am höchsten liegen und die der Fibrozyten am niedrigsten,

(5) zwischen den Kurvenverläufen der einander entsprechenden Zellkategorien bei nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen kein Unterschied besteht.

Als entscheidender Befund - der durch einen Vergleich des zeitlichen Verlaufes der Promillesätze bzw. Prozentsätze der verschiedenen Zelltypen bei beiden Versuchsgruppen erhoben werden konnte - ergab sich somit, daß zwischen den entsprechenden Werten von nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen kein signifikanter Unterschied besteht.

Literatur

Dolgner, R., A. Brockhaus und H.-W. Schlipköter: Neuere Untersuchungen zum Einfluß von Polyvinylpyridin-N-oxid auf die experimentelle Silikose.
In: Beitr. Silikose-Forsch. S-Bd Grundfragen Silikoseforsch. Bd 6 (1965) S. 213/231.

Gater, K.D., N. Grieser, G. Gauß und W. Hilscher: Veränderungen in den Lymphknoten von keimfreien Ratten innerhalb von 8 Tagen nach Applikation von Quarz, Rutil oder grubenechtem Staub. Untersuchungen mit dem quantitativen Lymphknotentest.
In: Ergebnisse von Untersuchungen auf dem Gebiet der Staub- und Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau. Bd 11.- Essen: Verlag Glückauf 1977. S. 165/73.

Hilscher, W.: Silikoseforschung heute und morgen.
In: Lufthygiene und Silikoseforschung. Bd 11. Essen: W. Girardet 1979. S. 157/18o.

Hilscher, W. und H.-W. Schlipköter: Antagonistic factors in the pathogenesis of coal workers' pneumoconiosis.
Ann.N.Y.Acad.Sci. Sonder-Bd. Coal workers' pneumoconiosis 2oo (1972), S. 166/81.

Klosterkötter, W., Mackowski, M.T., Schiller, E., Schlipköter, H.-W., Thaer, A.: Tierversuche über die Wirkung verschiedener Bestandteile in den Stäuben des Ruhrkohlenbergbaues.
In: Staublungenerkrankungen. Bd 3.- Darmstadt: Steinkopff 1958. S. 312/29.

Schlipköter, H.-W.: persönliche Mitteilung (198o).

Schlipköter, H.-W., W. Hilscher, F. Pott and E.G.Beck:
Investigations on the aetiology of coal workers' pneumoconiosis with the use of PVN-oxide.
In: Inhaled Particles. Proc.Internat.Sympos., London 197o. S. 379/9o.

Sorowka, H.-J., U. Krämer, W. Hilscher und H.-W.Schlipköter:
Quantitative Bestimmung der Ausdehnung sogenannter quarztypischer Gewebsbezirke in ausgewählten Lymphknoten der Ratte nach intraperitonealer Injektion verschiedener Grubenstäube.
In: Ergebnisse von Untersuchungen auf dem Gebiet der Staub- und Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau. Bd 1o.-
Essen: Verlag Glückauf 1975. S. 177/82.

Weber, A., W. Hilscher, H.-W. Schlipköter, H. Steiger und G. Gauß: Ein quantitativer Lymphknotentest; Untersuchungen an Lymphknoten von Wistar-Ratten nach i.p. Gabe von quarzhaltigen Stäuben und Rutil.
In: Ergebnisse von Untersuchungen auf dem Gebiet der Staub- und Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau. Bd 9.-
Essen: Verlag Glückauf 1973. S. 145/57.

Zaidi, S.H., B. Hilscher, W. Hilscher, D. Brassel und R. Grover:
Vergleichende morphometrische und autoradiographische Untersuchungen quarzinduzierter Läsionen bei nu/nu-Mäusen und Kontrollmäusen.
In: Ergebnisse von Untersuchungen auf dem Gebiet der Staub- und Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau. Bd 12.-
Essen: Verlag Glückauf 1979. S. 187/192.

Fig. 1 Zeitlicher Verlauf der Promillesätze von Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen in den Abdominalläsionen der nu/nu-Mäuse und Kontrollmäuse o.5, 1, 2, 7, 14, 28 und 42 Tage nach Versuchsbeginn.

Mikrophagen leere Säulenanteile; Makrophagen von rechts oben nach links unten schraffierte Säulenanteile; Omentumzellen punktierte Säulenanteile; Fibrozyten von oben links nach unten rechts schraffierte Säulenanteile lymphoide Zellen senkrecht schraffierte Säulenanteile.

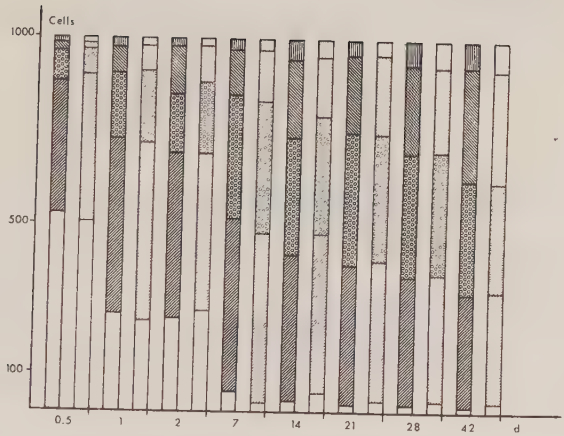


Fig. 1

Fig. 2 Zeitlicher Verlauf der Prozentsätze von Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl der Abdominalläsionen getrennt für die einzelnen Zellkategorien o.5, 1, 2, 7, 14, 21, 28 und 42 Tage nach Versuchsbeginn.

Mikrophagen leere Säulenanteile; Makrophagen von rechts oben nach links unten schraffierte Säulenanteile; Omentumzellen punktierte Säulenanteile; Fibrozyten von oben links nach unten rechts schraffierte Säulenanteile; lymphoide Zellen senkrecht schraffierte Säulenanteile.

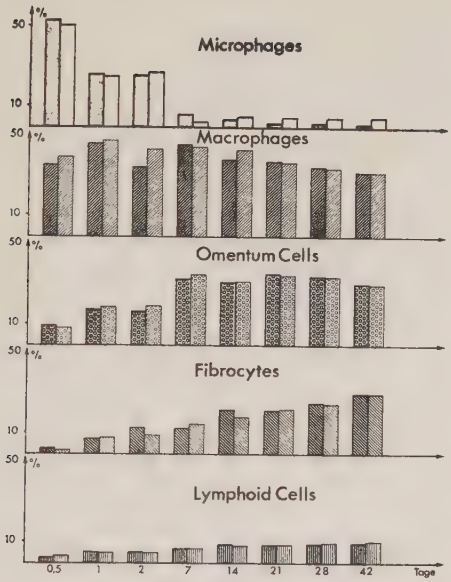

%
50
Microphages
10
50
%
Macrophages
10
50
%
Omentum Cells
10
50
%
Fibrocytes
10
50
%
Lymphoid Cells
10
0,5
1
2
7
14
21
28
42
Tage

Fig. 2

Fig. 3 Zeitlicher Verlauf der Prozentsätze der ^{3}H-Thymidin-markierten Makrophagen, Omentumzellen und Fibrozyten o.5, 1, 2, 7, 14, 21, 28 und 42 Tage nach Versuchsbeginn.

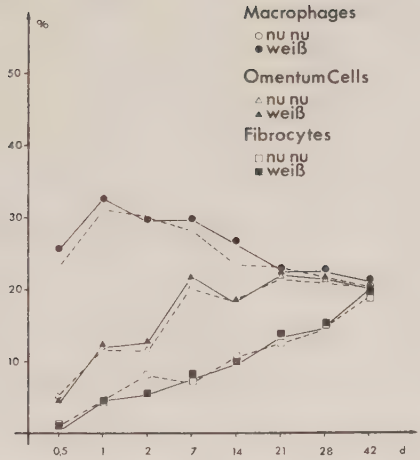

Macrophages
○ nu nu
● weiß
OmentumCells
△ nu nu
▲ weiß
Fibrocytes
□ nu nu
■ weiß
%
50
40
30
20
10
0,5
1
2
7
14
21
28
42
d

Fig. 3

Tabelle 1

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen		Omentumzellen		Fibrozyten		Lymph. Zellen
		mark.	unmark.	mark.	unmark.	mark.	unmark.	
1	529	232	125	44	4o	1o	8	12
2	521	23o	127	51	41	9	8	13
3	525	227	125	49	39	11	1o	14
4	511	226	131	53	43	12	7	17
5	537	21o	118	52	45	14	8	16
6+	541	219	115	52	39	12	7	15
$\bar{x}$	527	224	123,5	5o	41	11	8	14,5

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen , Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von nu/nu-Mäusen, die o,5 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 2

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	5o9	24o	152	38	33	5	3	2o
2	491	258	142	44	35	5	4	21
3	5o7	251	135	43	35	6	5	18
4	5o6	256	138	43	29	6	4	18
5	5o4	251	132	5o	33	7	5	19
6+								
$\bar{x}$	5o3	251	14o	44	33	6	4	19

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von Kontrollmäusen, die o,5 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 3

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	265	31o	148	116	65	4o	22	34
2	258	313	159	124	5o	41	26	29
3	261	315	16o	1o8	56	42	27	31
4	259	297	156	122	7o	48	23	25
5	257	318	162	116	46	48	26	27
6+								
$\bar{X}$	26o	311	157	117	57	44	25	29

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von nu/nu-Mäusen, die 1 Tag nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 4

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	237	336	162	114	59	41	26	25
2	239	336	157	115	66	35	27	25
3	243	324	143	116	75	48	27	24
4	245	318	144	12o	78	46	27	22
5	228	326	145	125	77	47	28	24
6+	247	322	145	121	7o	49	23	23
$\bar{X}$	24o	327	149	119	71	44	26	24

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von Kontrollmäusen, die 1 Tag nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 5

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	25o	291	153	111	45	83	4o	27
2	245	3o2	136	118	46	86	41	26
3	252	3o7	133	117	44	79	4o	28
4	254	296	141	96	57	81	48	27
5	249	311	132	119	43	78	44	24
6+								
$\bar{x}$	25o	3o1	139	112	47	81	43	27

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von nu/nu-Mäusen, die 2 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 6

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	268	289	142	132	66	49	31	23
2	273	288	137	121	72	54	33	22
3	254	316	122	141	51	58	33	25
4	277	284	155	121	58	52	32	21
5	265	295	159	129	61	40	29	22
6+								
$\bar{X}$	267	294	143	129	62	51	32	23

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1000) in den Abdominalläsionen von Kontrollmäusen, die 2 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 7

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	54	288	186	198	132	73	45	24
2	41	292	174	2oo	137	67	49	4o
3	68	28o	184	193	115	66	48	46
4	58	263	174	2o6	137	74	49	39
5	61	284	18o	2o1	126	67	48	33
6+								
$\bar{x}$	56	281	18o	2oo	129	69	48	36

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von nu/nu-Mäusen, die 7 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 8

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	12	284	147	228	156	77	64	32
2	29	294	155	214	131	73	63	41
3	21	285	159	211	138	77	74	35
4	28	3o1	163	212	124	74	62	36
5	17	3o6	172	211	133	71	51	39
6+	16	293	159	216	134	8o	61	41
$\bar{X}$	2o,5	294	159	215	136	75	62,5	37

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von Kontrollmäusen, die 7 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 9

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	25	23o	154	192	127	117	94	61
2	32	244	152	181	124	122	86	59
3	39	24o	151	183	131	115	85	56
4	27	234	149	191	126	121	95	57
5	22	239	15o	198	128	119	86	58
6+	3o	229	15o	185	131	119	96	6o
$\bar{X}$	29	236	151	188	128	119	9o	59

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von nu/nu-Mäusen, die 14 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 1o

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	4o	258	16o	193	138	1o3	57	51
2	51	26o	164	189	123	1o6	58	49
3	47	27o	156	182	128	1o8	6o	49
4	48	263	158	184	128	1o8	59	52
5	45	263	16o	191	134	99	63	45
6+	5o	266	158	184	136	96	62	48
$\bar{X}$	47	263	159	187	131	1o3	6o	49

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von Kontrollmäusen, die 14 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 11

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	15	227	145	214	132	127	85	55
2	2o	234	147	217	133	115	76	58
3	24	231	14o	219	132	119	79	56
4	21	235	149	214	133	123	71	54
5	19	235	146	216	136	125	7o	53
6+	19	228	142	22o	136	132	68	55
$\bar{x}$	2o	232	145	217	134	123	74	55

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von nu/nu-Mäusen, die 21 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 12

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	38	227	133	216	122	136	77	51
2	35	221	136	22o	121	134	78	55
3	33	225	134	224	121	134	74	55
4	36	231	131	214	118	139	77	54
5	38	228	131	23o	119	124	74	56
6+	37	235	135	218	121	128	73	53
$\bar{x}$	36	228	133	22o	12o	133	76	54

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von Kontrollmäusen, die 21 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 13

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	21	2o7	125	2o4	121	157	94	71
2	23	211	132	215	12o	138	86	75
3	22	212	13o	216	118	145	84	73
4	21	215	126	211	125	139	92	71
5	17	221	128	218	121	139	86	7o
6+	19	216	126	213	119	141	94	72
$\bar{X}$	2o	214	128	213	121	143	89	72

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von nu/nu-Mäusen, die 28 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 14

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	3o	222	112	217	1o9	147	88	75
2	36	225	112	218	1o7	144	82	76
3	34	231	11o	215	1o7	146	83	74
4	31	232	1o8	223	112	142	8o	72
5	32	228	111	217	111	143	85	73
6+	29	236	1o9	223	11o	14o	81	72
$\bar{x}$	32	229	11o	219	1o9	144	83	74

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von Kontrollmäusen, die 28 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

Tabelle 15

Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	22	2oo	1o4	196	1o6	188	112	72
2	19	21o	98	2o8	1oo	184	11o	71
3	18	2oo	1o1	215	92	187	1o9	78
4	16	215	95	212	97	182	1o8	75
5	16	2o3	1o2	214	96	19o	111	68
6+	2o	2o2	1o2	198	1o2	189	111	76
$\bar{X}$	18,5	2o5	1oo	2o7	99	187	11o	73,5

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von nu/nu-Mäusen, die 42 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr.6= Reservetier.

Tabelle 16

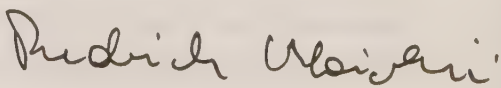
Tiere	Mikro-phagen	Makrophagen mark.	Makrophagen unmark.	Omentumzellen mark.	Omentumzellen unmark.	Fibrozyten mark.	Fibrozyten unmark.	Lymph. Zellen
1	29	211	92	2o1	93	2oo	96	78
2	33	2o3	95	2o2	94	2o1	92	8o
3	34	2o7	92	2o4	93	193	98	79
4	31	2o6	94	2o5	94	195	95	8o
5	36	2o8	93	192	94	2o3	93	81
6+	32	2o5	93	2o4	94	198	95	79
$\bar{x}$	32,5	2o7	93	2o1	94	198	95	79,5

Anzahl der Mikrophagen, Makrophagen, Omentumzellen, Fibrozyten und lymphoiden Zellen an der Gesamtzellzahl (1ooo) in den Abdominalläsionen von Kontrollmäusen, die 42 Tage nach i.p. Applikation von Quarz getötet wurden. +Tier Nr. 6 = Reservetier.

L e b e n s l a u f

11.3.1953	geboren als Sohn des Dipl.-Ing. Frederich Maiorovici und dessen Ehefrau Dipl.-Volkswirt Elena, in Bukarest/Rumänien
1960-1968	Besuch der Grundschule in Bukarest
1968-1972	Gymnasium in Bukarest; Abschluß, Juli 1972: Abitur
Dez. 1973	Übersiedlung in die BRD
Dez. 1974	Abschluß- und Feststellungsprüfung (Abitur) für deutsche Übersiedler
Sept. 1975	Beginn des Med.-Studiums an der Med. Fakultät der Universität Notre-Dame de la Paix, Namur, Belgien
April 1976	Aufnahme des Med.-Studiums an der Med. Fakultät der Universität Düsseldorf
August 1978	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
August 1979	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1.7.-29.8.1980	Famulatur in der Gyn./Obs. Abteilung der Universitätskliniken Genf, Schweiz
August 1981	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1.9.-1.10.1981	Famulatur in Perinatology, High Risk Obs., Jackson Memorial Hospital, Universitätskliniken der Med. Fakultät Miami, U.S.A.
Oct.1981-Sept.1982	Praktisches Jahr in Düsseldorf
26.10.1982	Ärztliche Prüfung, Abschluß des Med.-Studiums

Frederich Maiorovici



An dieser Stelle möchte ich allen, die an der Erstellung dieser Arbeit und geduldige sprachliche Mithilfe mitgewirkt haben, meinen Dank aussprechen.

Für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung der Auswertungen und der Zusammenstellung der Ergebnisse sowie für das große Interesse mit dem er die Ausführung begleitet hat und seine stete wissenschaftliche und menschliche Förderung gebührt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. W. H i l s c h e r.

Herrn Prof.Dr.med. H.-W. Schlipköter danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau B. Hilscher für ihre wertvollen Hinweise bei den morphologischen Auswertungen bedanken.

Ich bedanke mich bei Frau R. Grover für ihre Unterstützung bei der technischen Durchführung dieser Arbeit.